

ФГУ «Северо-Западный окружной медицинский центр Росздрава»



Северо-Западный региональный эндокринологический центр
Северо-Западный региональный центр по лечению гиперпаратиреоза

Болезнь Грейвса:

**современные возможности
консервативного, радиологического,
хирургического лечения**

Слепцов И.В.

Распространенность тиреотоксикоза в популяции

• <u>Автор</u>	<u>Возраст</u>	<u>Мужчины</u>	<u>Женщины</u>
Bagchi (1990)	>55	1.8%	2.7%
Falkenberg (1991)	>60		1.9%
Parle (1991)	>60	5.5	6.3%
Bauer (1993)	>55		5.8%

Возможные причины развития тиреотоксикоза

	Патогенез	ТТГ	РФП
<u>С гипертиреозом</u>			
Гиперсекреция ТТГ			
Опухолевая	ТТГ-секретирующая опухоль	↑	↑
Неопухолевая	резистентность к гормонам	↑	↑
Патол. стимуляция			
Болезнь Грейвса	АТ к рТТГ	↓	↑
Трофобластная опухоль	ХГЧ	↓	↑
Функц. автономия ЩЖ			
Токсическая аденома	доброкач. опухоль	↓	↑
Токсический ПНЗ	функц. автономия узлов	↓	↑
<u>Без гипертиреоза</u>			
Воспалительные заболевания			
Подострый тиреоидит	«утечка» гормонов	↓	↓
Безболевого тиреоидит	«утечка» гормонов	↓	↓
Источники вне ЩЖ			
избыточное потребб. гормонов	прием препаратов	↓	↓
гиперфункция эктоп. ЩЖ	struma ovarii, mts ДРЩЖ	↓	↓

Основные причины развития тиреотоксикоза

	Случаи	Проценты
Болезнь Грейвса	1295	94.1 %
Подострый тиреоидит	39	2.8 %
Безболевого тиреоидит	35	2.5 %
Узловой зоб	7	0.5 %

SNUH, 1990-1993

Узловой токсический зоб:

Европа 19 - 33 %

США 2 %

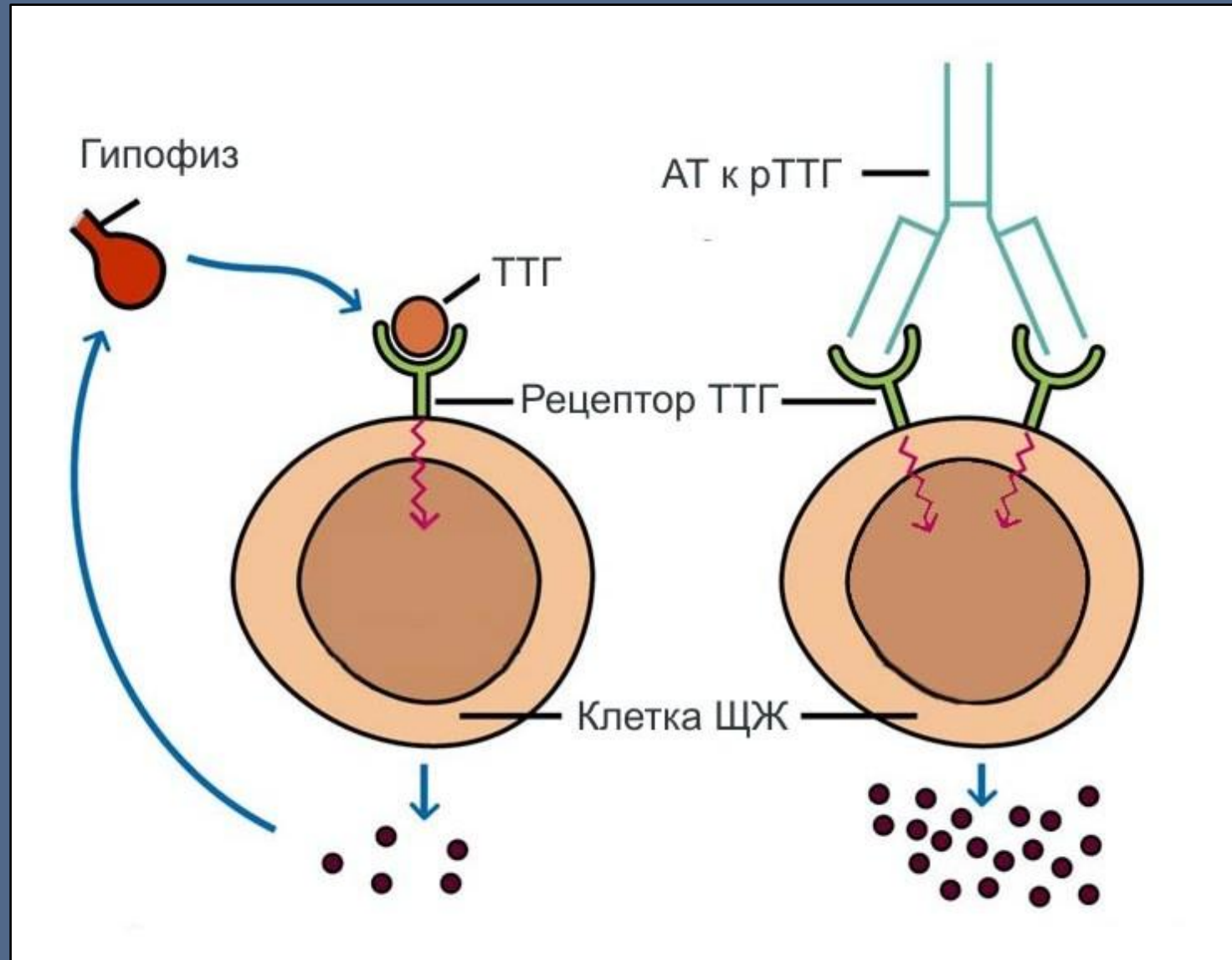
Япония < 1 %

Этиология болезни Грейвса

Этиология

- В 1956 году Adams and Purves выделили из сыворотки крови пациентов с болезнью Грейвса фактор, который вызывал гиперстимуляцию щитовидной железы подопытных животных. Этот фактор походил на ТТГ, но обладал значительно большим периодом полувыведения. Поэтому он был назван длительно действующим стимулятором щитовидной железы (LATS).
- В 1964 году, Kriss и его коллеги доказали, что LATS является иммуноглобулином и его действие нейтрализуется экстрактом щитовидной железы. Так было доказано, что LATS является антителом.
- Последующие эксперименты показали, что антитело было направлено против рецептора ТТГ на поверхности клеток фолликулярного эпителия.
- Антитела к рецептору ТТГ были разделены на стимулирующие (TSI, TSAb) и блокирующие (TBII, TBIA) рецептор.

Схема действия АТ к рТТГ



Кто из вас рутинно использует определение титра АТ к рТТГ в клинической практике?

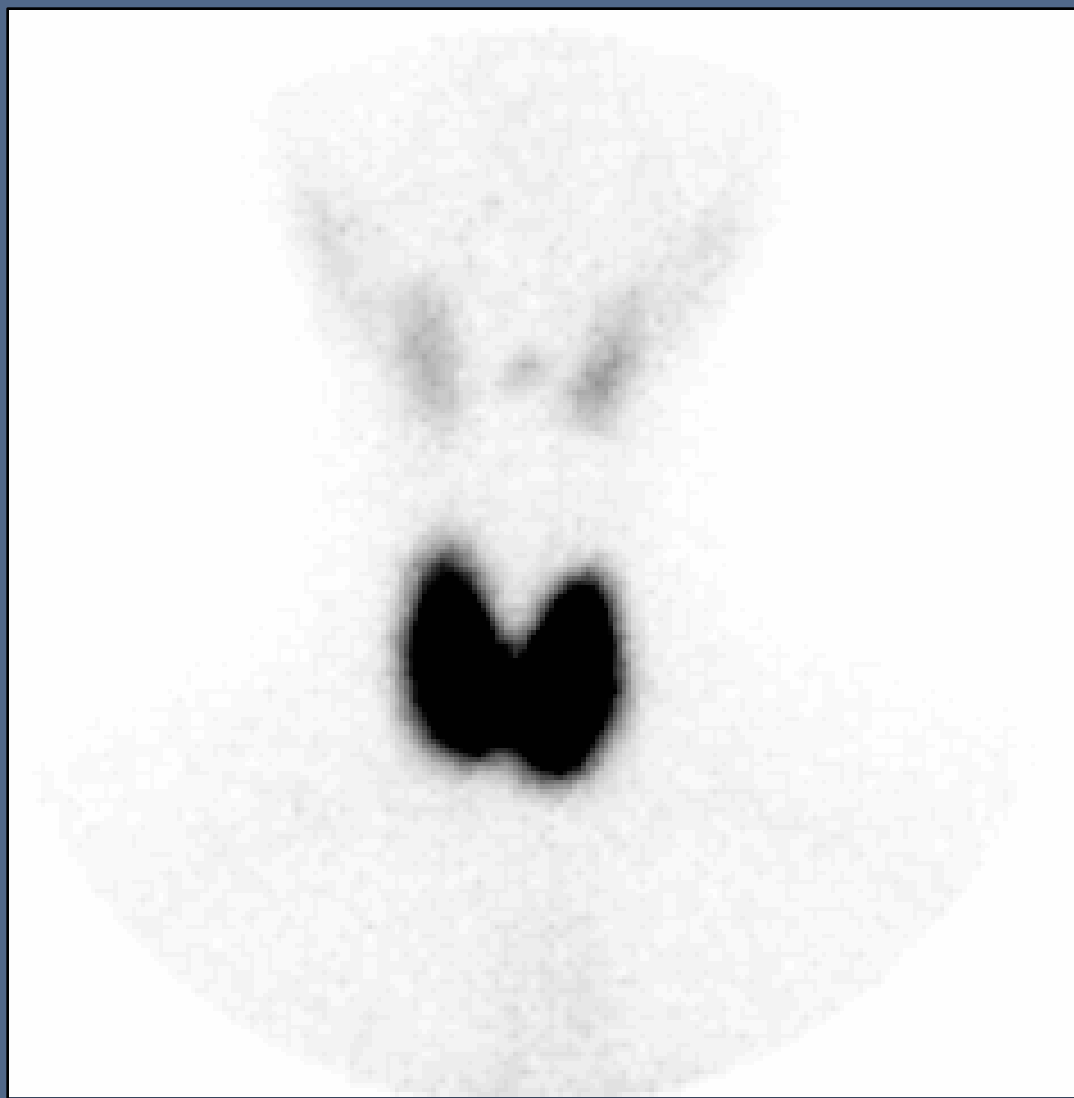
Является ли тест на АТ к рТТГ необходимым для установления диагноза болезни Грейвса?

Клинический пример

- Пациентка 44 лет
- Похудание, тремор рук, пульс 98 в минуту, беспокойство, утомляемость, экзофтальм
- Объем щитовидной железы 24 мл, эхогенность ткани снижена, выраженные диффузные изменения структуры, узлы не лоцируются, кровоток в ткани значительно усилен
- ТТГ=0,01 мкМЕ/мл (0,35-4,94)
- Т4 св.= 86 пмоль/л (9-19)
- Т3 св.= 12,4 пмоль/л (3,5-6,5)
- АТ к ТПО=45 (до 60) МЕ/мл

Вопросы:

1. Объем обследования?
2. Диагноз?



При четкой клинической картине болезни Грейвса определение титра АТ к рТТГ не является необходимым

Клинический пример №2

- Пациентка 60 лет
- Пульс 98 в минуту, «перебои» в работе сердца, утомляемость
- Объем щитовидной железы 24 мл, эхогенность ткани снижена, выраженные диффузные изменения структуры, узлы обеих долей до 3 см в диаметре, кровоток в ткани железы не усилен
- ТАБ узлов – коллоидный узел
- ТТГ=0,01 мкМЕ/мл (0,35-4,94)
- Т4 св.= 24 пмоль/л (9-19)
- Т3 св.= 9,4 пмоль/л (3,5-6,5)
- АТ к ТПО=90 (до 60) МЕ/мл

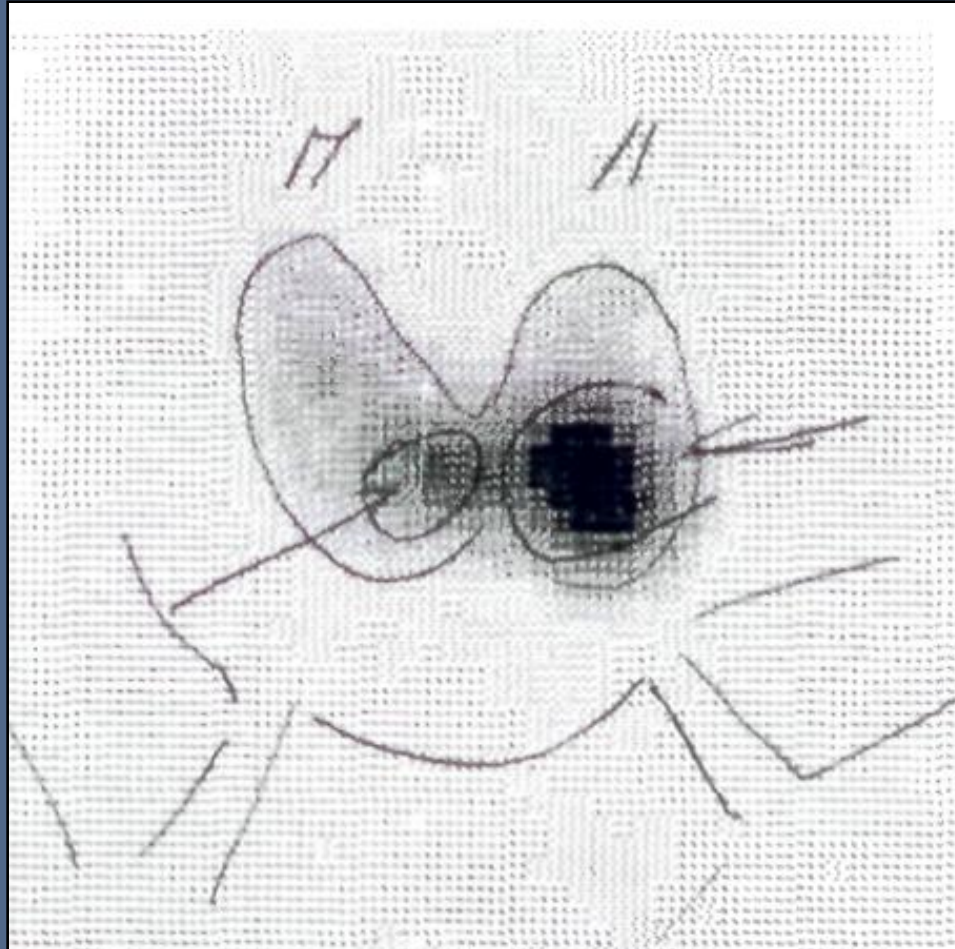
Вопросы:

1. Объем обследования?
2. Диагноз?

Дополнительные методы исследования

- Сцинтиграфия щитовидной железы с технецием
- Сцинтиграфия щитовидной железы с йодом – 123
- Определение титра антител к тиреоглобулину
- Определение титра антител к рТТГ

Клинический пример №2



Диагноз

- Болезнь Грейвса с узлами
- Полинодозный токсический зоб
- Аутоиммунный тиреоидит, деструктивный тиреотоксикоз
- Другое

При дифференциальном диагнозе между болезнью Грейвса и полинодозным токсическим зобом сцинтиграфия щитовидной железы имеет большее значение, чем определение титра АТ к рТТГ

Клинический пример №3

- Пациентка 40 лет
- Пульс 88 в минуту, ритмичный, беспокоит утомляемость и раздражительность
- Объем щитовидной железы 18 мл, эхогенность ткани снижена, выраженные диффузные изменения структуры, кровоток в ткани железы усилен
- ТТГ=0,01 мкМЕ/мл (0,35-4,94)
- Т4 св.= 32 пмоль/л (9-19)
- АТ к ТПО=90 (до 60) МЕ/мл
- АТ к рТТГ=3,2 (до 2) МЕ/мл

Вопросы:

1. Объем обследования?
2. Диагноз?

Дополнительные методы исследования

- Сцинтиграфия щитовидной железы с технецием
- Сцинтиграфия щитовидной железы с йодом – 123
- Определение титра антител к тиреоглобулину
- Определение захвата йода щитовидной железой
- Тонкоигольная биопсия ткани щитовидной железы

Клинический пример №3

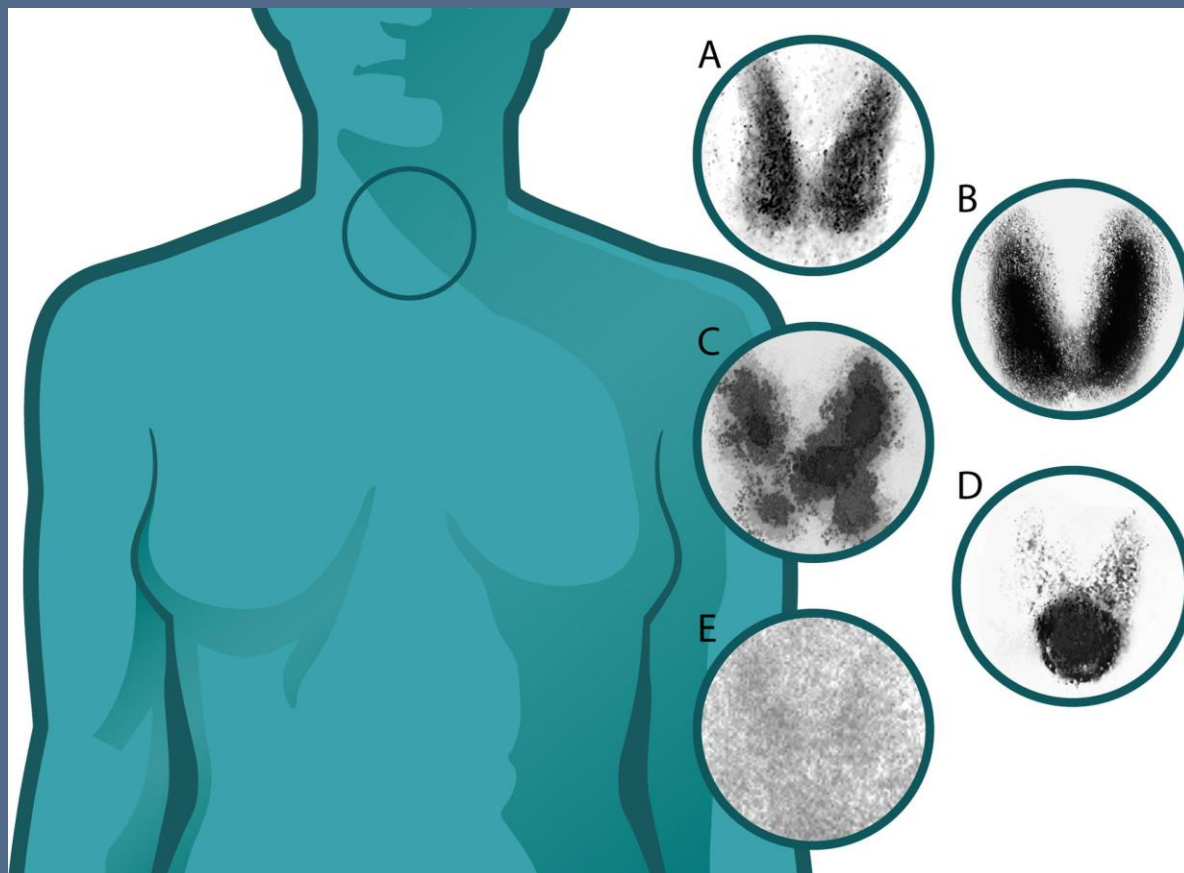


Диагноз

- Болезнь Грейвса
- Полинодозный токсический зоб
- Аутоиммунный тиреоидит, деструктивный тиреотоксикоз
- Другое

При дифференциальном диагнозе между болезнью Грейвса и аутоиммунным тиреоидитом сцинтиграфия щитовидной железы имеет большее значение, чем определение титра АТ к рТТГ

Сцинтиграфия щитовидной железы



- А – нормальная железа
- В – болезнь Грейвса
- С – многоузловой токсический зоб
- Д – токсическая аденома
- Е – аутоиммунный тиреоидит

Показанием к проведению сцинтиграфии является выявление сниженного или низконормального уровня ТТГ

Факты:

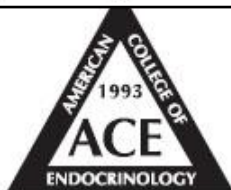
- АТ к рТТГ выявляются при установлении диагноза у 76-95% пациентов
- Отсутствие повышенного титра АТ к рТТГ не означает отсутствия болезни Грейвса
- При отсутствии повышенного титра АТ к рТТГ чаще встречается зоб небольшого объема и умеренно выраженный тиреотоксикоз
- В различных исследованиях отмечается различная частота встречаемости повышенного титра АТ к рТТГ у больных с болезнью Грейвса (от 32% до 100%)
- Частота встречаемости повышенного титра АТ к рТТГ примерно аналогична частоте встречаемости диффузно усиленного захвата РФП при сцинтиграфии, диффузного увеличения ЩЖ при УЗИ, повышенного титра «классических» антител к ткани ЩЖ

Для установления диагноза достаточно:

- Определения уровня ТТГ, Т4 св., Т3 св.
- Определения уровня АТ к ТПО
- Ультразвукового исследования
- Проведения сцинтиграфии ЩЖ (при необходимости)

- Thyroid autoantibodies, including TSH receptor antibodies (TRAb) or thyroid-stimulating immunoglobulins (TSI)

These studies are not routinely necessary but may be helpful in selected cases, such as in patients with hyperthyroidism during pregnancy.



Определение титра АТ к рТТГ имеет особое значение в ситуациях, когда проведение сцинтиграфии невозможно:

- при беременности
- во время грудного вскармливания

Может ли тест на АТ к рТТГ быть полезным для определения тактики лечения во время и после курса медикаментозной терапии?

Значение титра АТ к рТТГ при установлении диагноза БГ

TABLE 3
**Mean Values ($\pm$ s.d) of Serum TSH Receptor Antibody
Index at Presentation and After Starting Antithyroid Drugs**

Time	Group I	Group II
<u>Presentation</u>	40.3 $\pm$ 17.5	59.8 $\pm$ 22.3*
3 mo	26.8 $\pm$ 14.4	49.8 $\pm$ 19.3*
6 mo	21.2 $\pm$ 17.3	36.8 $\pm$ 27.5*
9 mo	10.9 $\pm$ 10.1	38.5 $\pm$ 27.8†
12 mo	11.4 $\pm$ 8.7	39.1 $\pm$ 22.2†

* p < 0.05, Gp I vs. Gp II, Wilcoxon.

† p < 0.01 Gp I vs. Gp II, Wilcoxon.

Wilson R. et al.

J Nucl. Med. 1985. V. 26. P. 1024-1028.

Значение титра АТ к рТТГ при лечении больных с БГ

TABLE 4

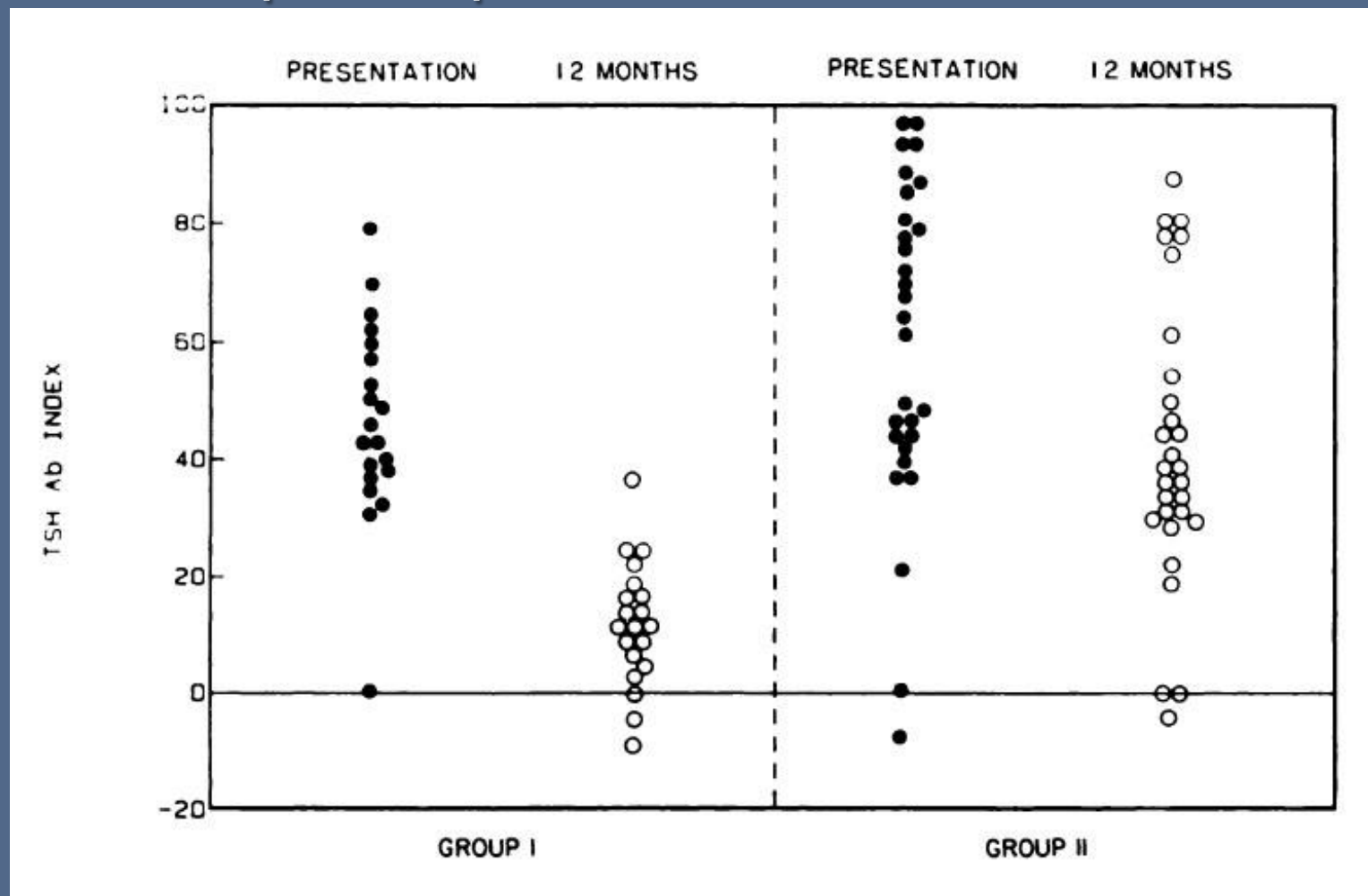
**Predictive Value of an Abnormal Serum TSH Receptor
Antibody Index at Presentation and at Intervals After
Starting Antithyroid Drugs**

Time after therapy started	Sensitivity	Specificity	Overall accuracy
<u>Presentation</u>	24/29 (83 %)	1/20 (5 %)	25/49 (51 %)
3 mo	24/29 (83 %)	12/20 (60 %)	36/49 (73 %)
6 mo	22/29 (76 %)	12/20 (60 %)	34/49 (69 %)
9 mo	23/29 (79 %)	15/20 (75 %)	38/49 (78 %)
12 mo	24/29 (83 %)	19/20 (95 %)	43/49 (88 %)

Wilson R. et al.

J Nucl. Med. 1985. V. 26. P. 1024-1028.

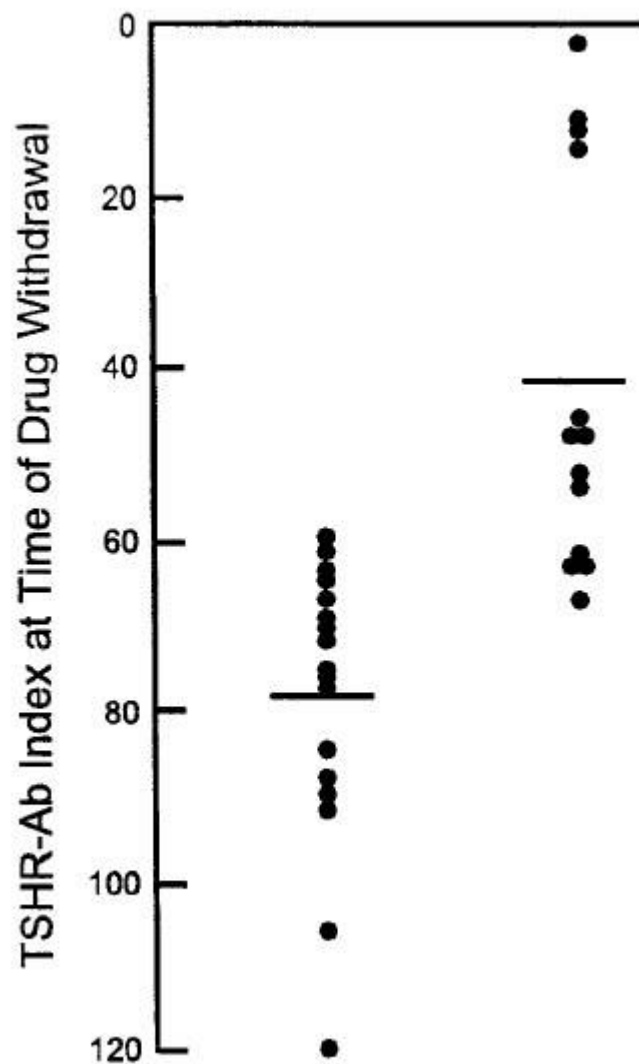
Значение динамики изменения титра АТ к рТТГ при лечении больных с БГ



Wilson R. et al.

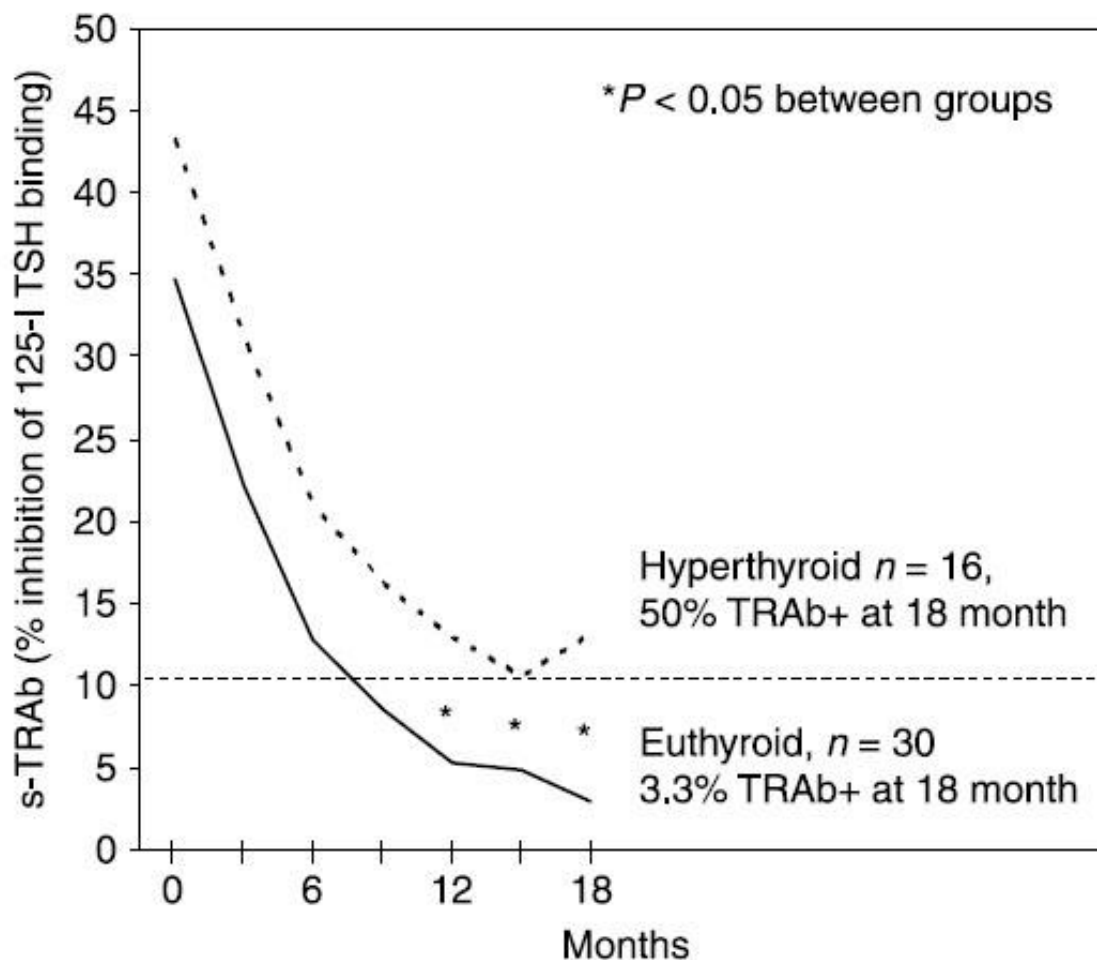
J Nucl. Med. 1985. V. 26. P. 1024-1028.

Титр АТ к рТТГ после
6 месяцев терапии
по схеме
«блокируй и
замещай»



Endo K., Kasagi K., Konishi J. et al.
JCEM, 1978. - V. 46. - P. 734 –7309.

Динамика титров АТ к рТТГ после отмены тиреостатической терапии



Laurberg P. et al.

European Journal of Endocrinology (2008) 158 69–75.

Определение титра АТ к рТТГ может использоваться для выявления пациентов с повышенным риском рецидива тиреотоксикоза

Определение титра АТ к рТТГ не может быть использовано в качестве единственного предиктора рецидива тиреотоксикоза

Предикторы рецидива тиреотоксикоза:

- Объем щитовидной железы более 40 мл
- Мужской пол
- Сохранение сниженного уровня ТТГ на фоне проводимой тиреостатической терапии стандартными дозами
- Отсутствие динамики снижения или повышение титра АТ к рТТГ на фоне проводимой тиреостатической терапии
- Высокий уровень тиреоидных гормонов при манифестации заболевания

Единственный по-настоящему надежный признак рецидива тиреотоксикоза – это сам тиреотоксикоз

Сцинтиграфия ЩЖ

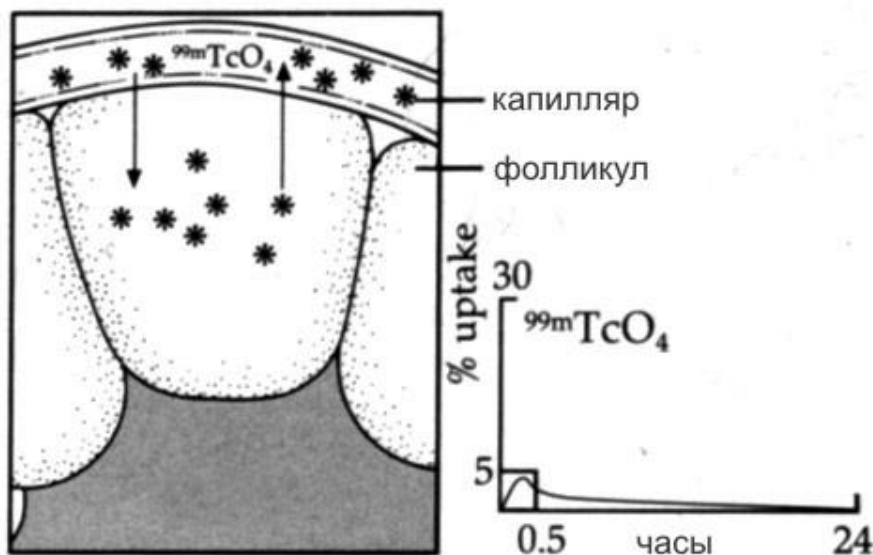
Какой изотоп является более предпочтительным для проведения сцинтиграфии ЩЖ при БГ – технеций или йод-123?

Радиофармпрепараты

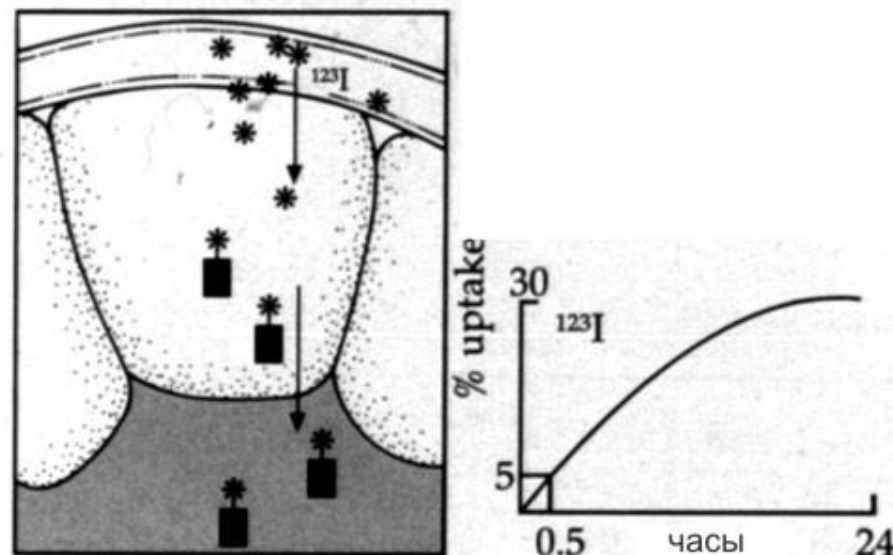
- Tc-99m - технеций
 - захватывается, но не органифицируется (быстрое выведение)
 - $E=140 \text{ keV}$, $T/2=6$ часов
- I-123
 - оптимален для диагностики – «чистый» гамма-излучатель
 - $E=159 \text{ keV}$, $T/2=13$ часов
- I-131
 - разрушает ткань ЩЖ в связи с наличием бета-излучения
 - $E_{\text{gamma}}=364 \text{ keV}$, $T/2=8$ дней

Физиология захвата радиофармпрепаратов

Технеций захватывается,
но не органифицируется



Радиоактивный йод захватывается
и органифицируется



При дифференциальном диагнозе между болезнью Грейвса и узловым токсическим зобом препаратом выбора является технеций
При дифференциальном диагнозе между болезнью Грейвса и аутоиммунным тиреоидитом предпочтение может быть отдано радиоактивному йоду

Тест с захватом радиоактивного йода

- 0.4 - 0.7 МБк I-123, измерение активности через 4, 6 и 24 часа
- нормальные значения
 - 6-18% через 4-6 ч, 10-30% через 24 ч
- искажающие факторы
 - низкое накопление РФП
 - диета с повышенным содержанием йода, ХБП, прием йодсодержащих препаратов и контрастов
 - высокое накопление РФП
 - диета с низким содержанием йода

Единственное показание к проведению теста с захватом йода – это определение дозы изотопа при планировании терапии

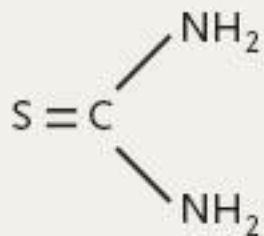
Тиреостатическая терапия

Какой тиреостатический препарат Вы предпочитаете в качестве терапии первой линии?

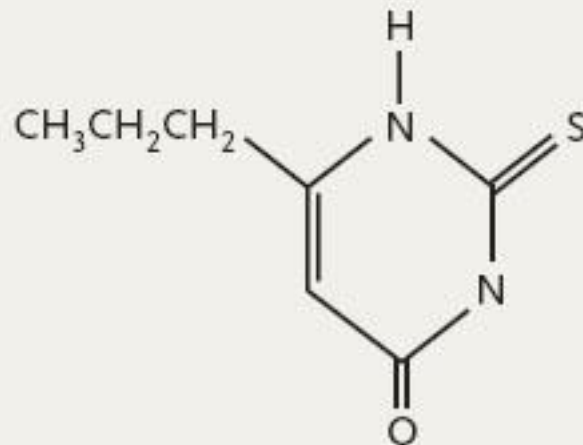
Какую длительность лечения тиреостатиками
Вы предпочитаете?

Какую схему назначения тиреостатиков Вы предпочитаете?

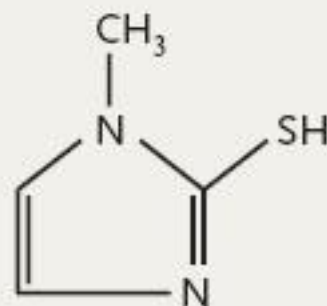
Тиреостатические препараты



тиомочевина



метимазол



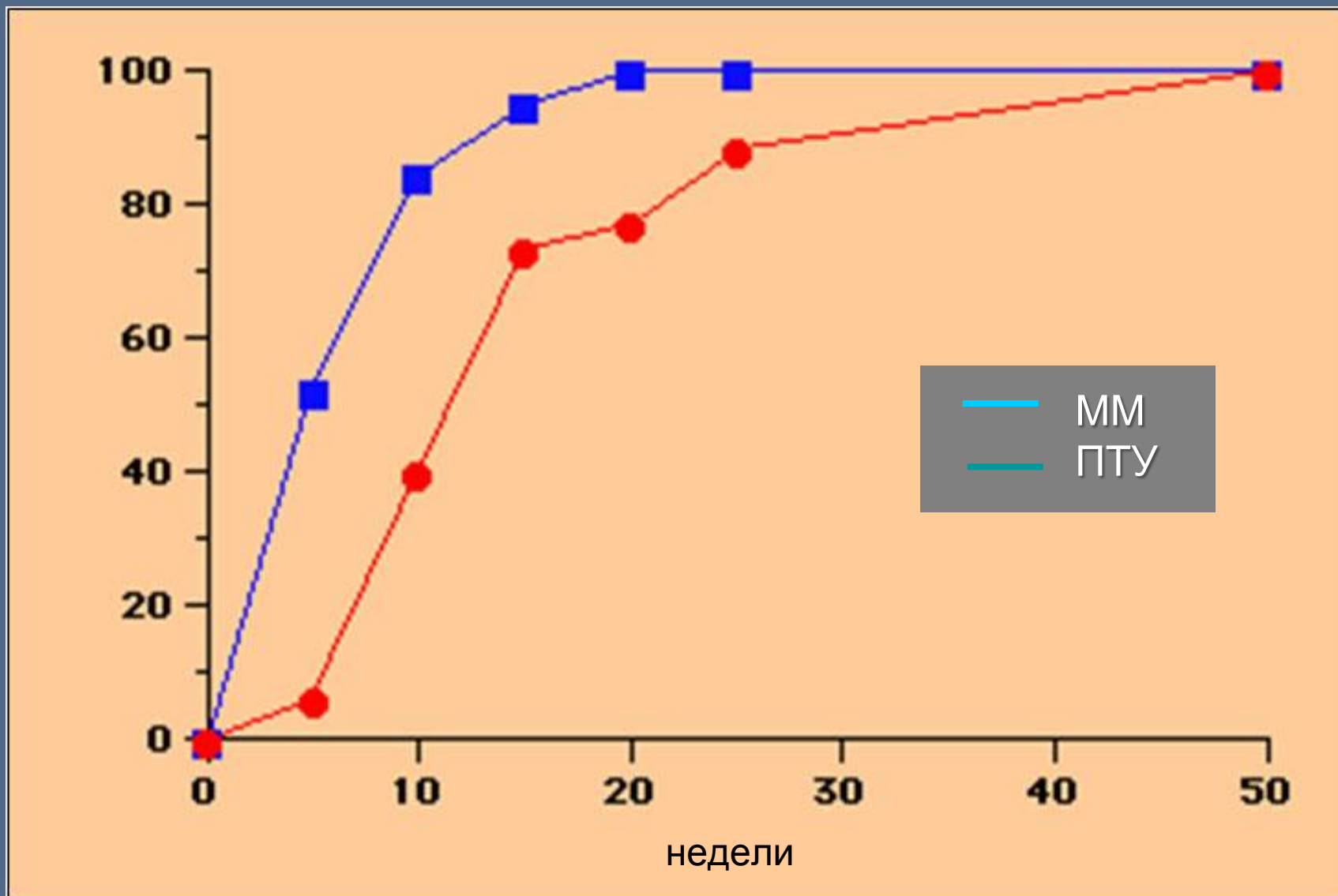
пропилтиоурацил

Преимущества метимазола:

- Быстрое накопление и блокирование щитовидной железы
- Длительное выведение, возможность приема один раз в сутки
- Меньшая стоимость

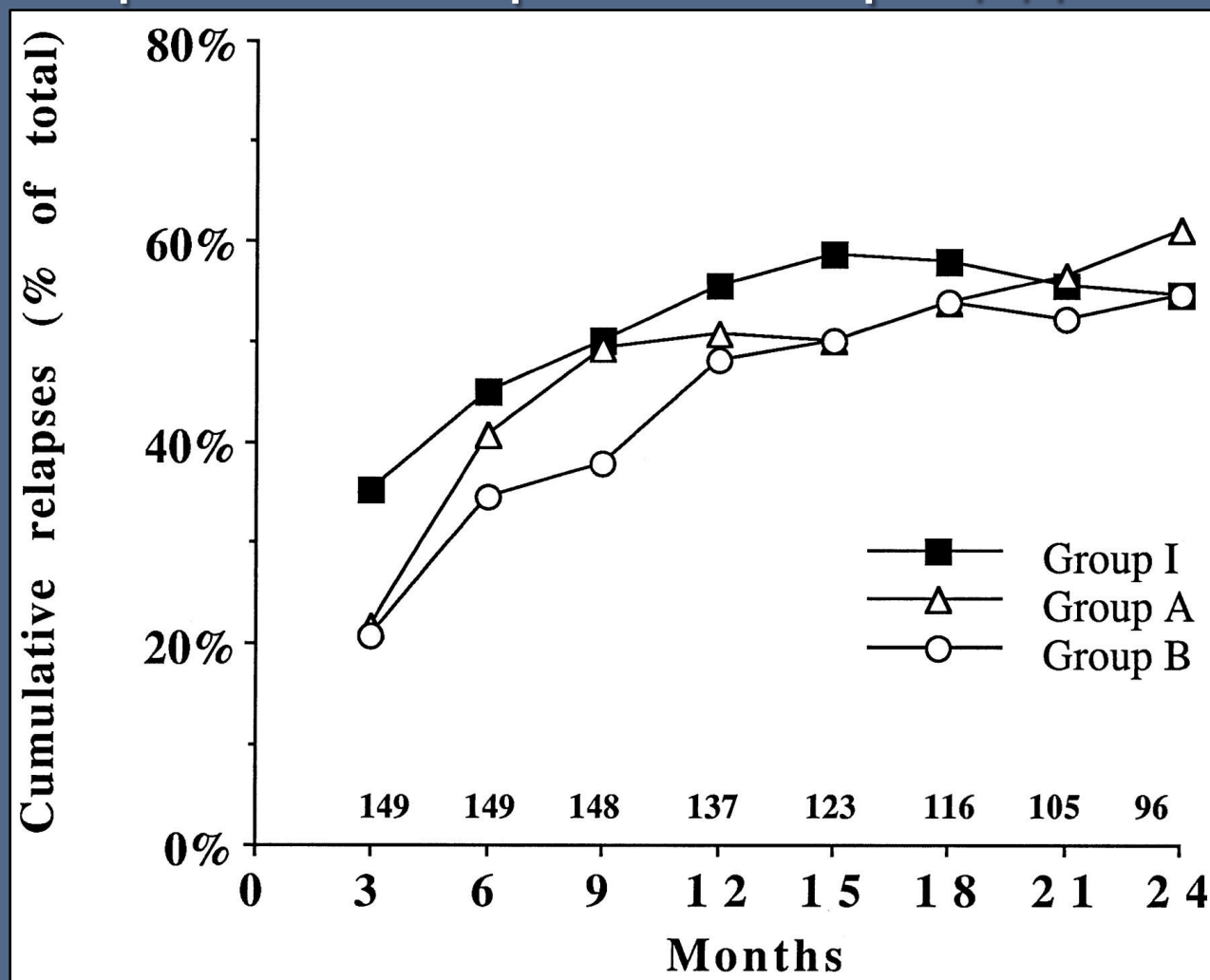
Терапия пропилтиоурацилом проводится при непереносимости метимазола, а также у беременных (хотя степень доказательности данной рекомендации является низкой)

Сравнение эффективности тиреостатиков



Okamura K. et al, JCEM 65:719, 1987

Влияние длительности тиреостатической терапии на вероятность рецидива

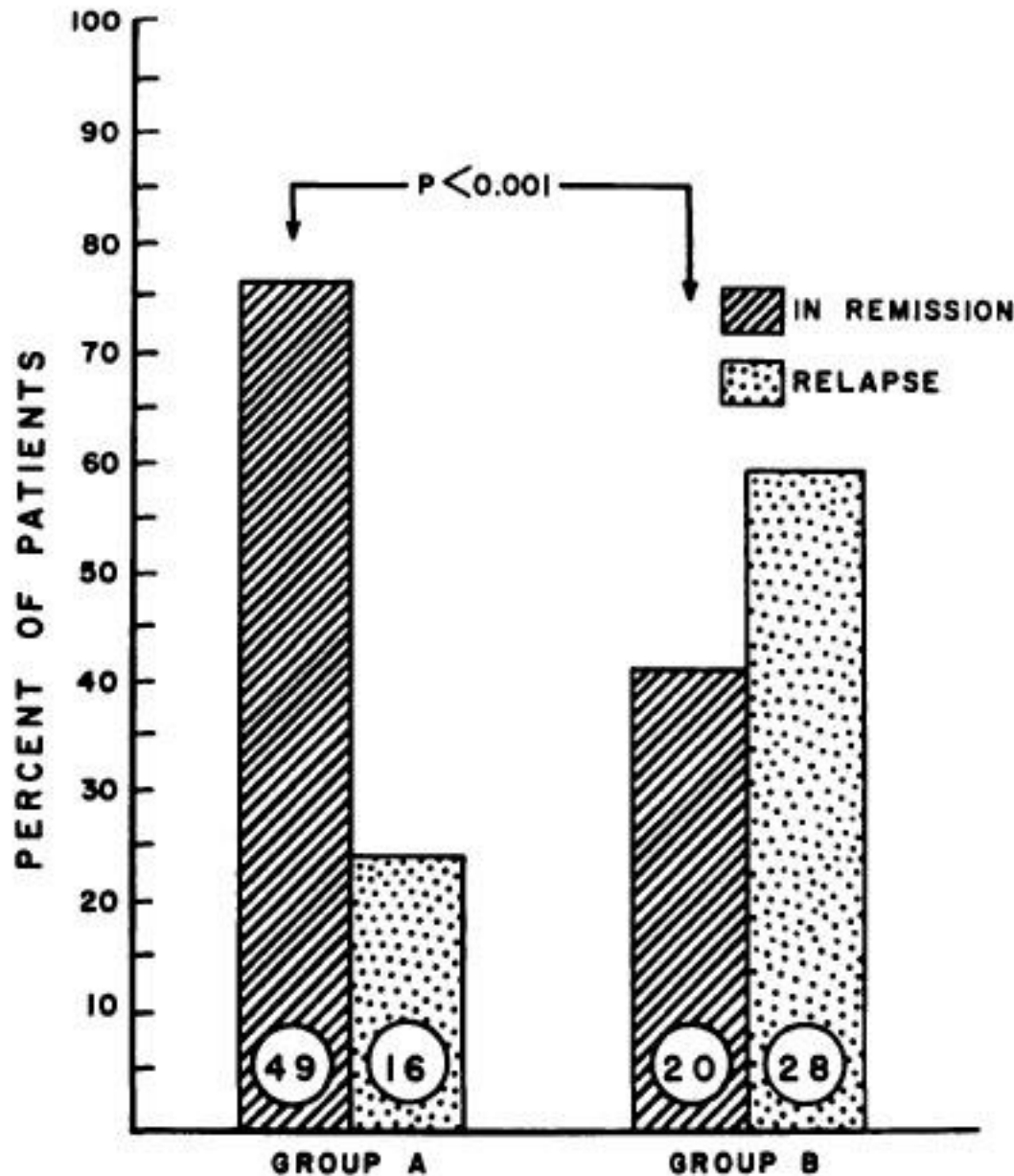


Rittmaster R. S. et al.

J Clin Endocrinol Metab., 1998. - V. 83. P. 814-818.

Увеличение длительности тиреостатической
терапии свыше 18 месяцев не приводит к
значимому снижению вероятности рецидива
тиреотоксикоза

Влияние дозы используемого тиреостатика на вероятность рецидива



Romaldini G.H. et al.
J Clin Endocrinol
Metab., 1983. - V. 57. P.
563-570.

Увеличение дозы используемого тиреостатика приводит к значимому снижению вероятности рецидива тиреотоксикоза?

ARTICLES

A prospective randomized trial of antithyroid drug dose in Graves' disease therapy. European Multicenter Study Group on Antithyroid Drug Treatment

D Reinwein, G Benker, JH Lazarus and WD Alexander

University of Essen, Department of Clinical Endocrinology, Germany.

Различий в длительности временного периода между отменой тиреостатиков и возникновением рецидива в обеих группах найдено не было.

Однако, количество побочных эффектов увеличилось с 15,5% в группе с приемом

10 мг препарата до 26,0% в группе с приемом 40 мг препарата ($P < 0.01$). В регионах йодного дефицита или пограничной йодной обеспеченности доза метимазола в 40 мг позволяет добиться эутиреоидного состояния за первые 6 недель лечения у большего числа пациентов, чем при использовании дозы 10 мг, однако достигается это ценой большего числа побочных эффектов. При этом пациенты, прошедшие лечение дозой 40 мг в сутки в течение 1 года не демонстрируют большей вероятности возникновения ремиссии. В настоящее время нельзя считать обоснованным использование высоких доз тиреостатиков, назначаемых с целью иммуносупрессии.

REVIEW

A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism

Prakash Abraham, Alison Ave

Department of Endocrinology, Health Ser

(Correspondence should be addressed to P

Evidence-based recommendations

- The Titration regimen is just as effective as the Block-Replace regimen and, with a significantly lower incidence of adverse effects, should be considered as the first-line regimen in most situations.
- The evidence suggests the optimal duration of anti-thyroid drug therapy for the Titration regimen is 12–18 months.
- There is no benefit from continued T4 replacement after a course of anti-thyroid treatment.
- Radioiodine treatment should be discussed at an early stage – patients may choose this option when they are made aware of the likelihood of relapse and the need for prolonged outpatient clinic attendance with anti-thyroid drug treatment.

В настоящее время нет данных о преимуществах использования более высоких доз тиреостатиков с точки зрения достижения ремиссии заболевания. Вместе с тем, более высокая доза препарата может приводить к большей частоте возникновения побочных эффектов

Как часто следует контролировать тиреоидный статус после отмены тиреостатической терапии?

Время возникновения рецидива тиреотоксикоза после отмены тиреостатической терапии

Vitti P. et al, Thyroid 7:369, 1997



Первое определение уровня гормонов
следует производить через 2-3 месяца после
отмены тиреостатической терапии, при
сохранении эутиреоидного состояния
последующие исследования производить с
интервалом в 6 месяцев до 1,5-2 лет,
и далее - ежегодно

Радикальное лечение

Какой вид радикального лечения Вы предпочитаете (радиоактивный йод, хирургическое лечение)?

Клинический пример

- Пациентка 44 лет
- Похудание, тремор рук, пульс 98 в минуту, беспокойство, утомляемость, экзофтальм
- Объем щитовидной железы 24 мл, эхогенность ткани снижена, выраженные диффузные изменения структуры, узлы не лоцируются, кровоток в ткани значительно усилен
- Прошла терапию тирозолом в течение 2 лет
- 4 месяца назад терапия была прекращена
- ТТГ=0,01 мкМЕ/мл (0,35-4,94)
- Т4 св.= 36 пмоль/л (9-19)
- Т3 св.= 12,4 пмоль/л (3,5-6,5)

Лечебная тактика

- Нормализация тиреоидного статуса, затем -
- Продолжение консервативной терапии?
- Терапия радиоактивным йодом?
- Терапия радиоактивным йодом с использованием глюкокортикоидов?
- Оперативное лечение? В каком объеме?

Article original

La thyroïdectomie aggrave-t-elle l'ophtalmopathie basedowienne ?

Does thyroidectomy worsen Graves' ophthalmopathy?

M. Claret-Gardette, M.L. Lalanne-Mistrih, B. Verges, P. Goudet, J.M. Brun ^a, P. Cougard ^{b,*}

^a Service d'endocrinologie et maladies métaboliques, hôpital du Bocage, CHU de Dijon, 3, rue du Faubourg Raines, 21000 Dijon, France

^b Service de chirurgie générale et endocrinienne, hôpital général. CHU de Dijon, 3, rue du Faubourg Raines, 21000 Dijon, France

Tableau 3

Comparaison du score NOSPECS entre la thyroïdectomie subtotale et totale

score de NOSPECS	Thyroïdectomie subtotale (n = 18)	Thyroïdectomie totale (n = 6)	p
préopératoire	8,06 ± 5,41	12,14 ± 7,27	NS 0,49
postopératoire	5,58 ± 6,59	8,43 ± 7,81	NS 0,14
delta NOSPECS	-2,47 ± 5,52	-3,71 ± 6,24	NS 0,37

Tableau 7

Effets de la chirurgie sur l'ophtalmopathie basedowienne : résultats des séries prospectives publiées

	Nbre de patients	Amélioration	Pas de changement	Aggravation
Thyroïdectomie totale				
Grussendorf [15]	30	53 %	33 %	14 %
Thyroïdectomie subtotale				
Frilling [17]	78	69 %	23 %	8 %
Marcocci [12]	30	0 %	96,6 %	3,3 %
Abe [22]	18	16,7 %	77,8 %	5,6 %
Bao-Zhong [23]	40	46,8 %	50,6 %	2,6 %
Fernandez Sanchez [16]	42	81 %	19 %	0 %

Оперативное лечение не ухудшает течение офтальмопатии, а в ряде случаев вызывает улучшение

Более выраженное улучшение обычно связано с проведением тотальной тиреоидэктомии

Изменение степени выраженности офтальмопатии после терапии I-131

Проспективное рандомизированное исследование (Bartalena L., 1998)



У пациента с сопутствующей офтальмопатией
терапия радиоактивным йодом может быть
проведена только с использованием
глюкокортикоидов

При отсутствии возможности назначения и
контроля за терапией глюкокортикоидами
предпочтение следует отдать хирургическому
вмешательству

Какой режим проведения терапии радиоактивным йодом следует предпочесть у пациента с болезнью Грейвса?

Механизм действия радиоактивного йода

^{131}I в растворе или капсуле, после перорального приема захватывается щитовидной железой

↓ бета - излучение

интенсивный радиационный тиреоидит

прогрессирование фиброза

атрофия фолликулов

потеря возможности захвата йода и синтеза гормонов

Потеря функции развивается в течение 6-8 недель

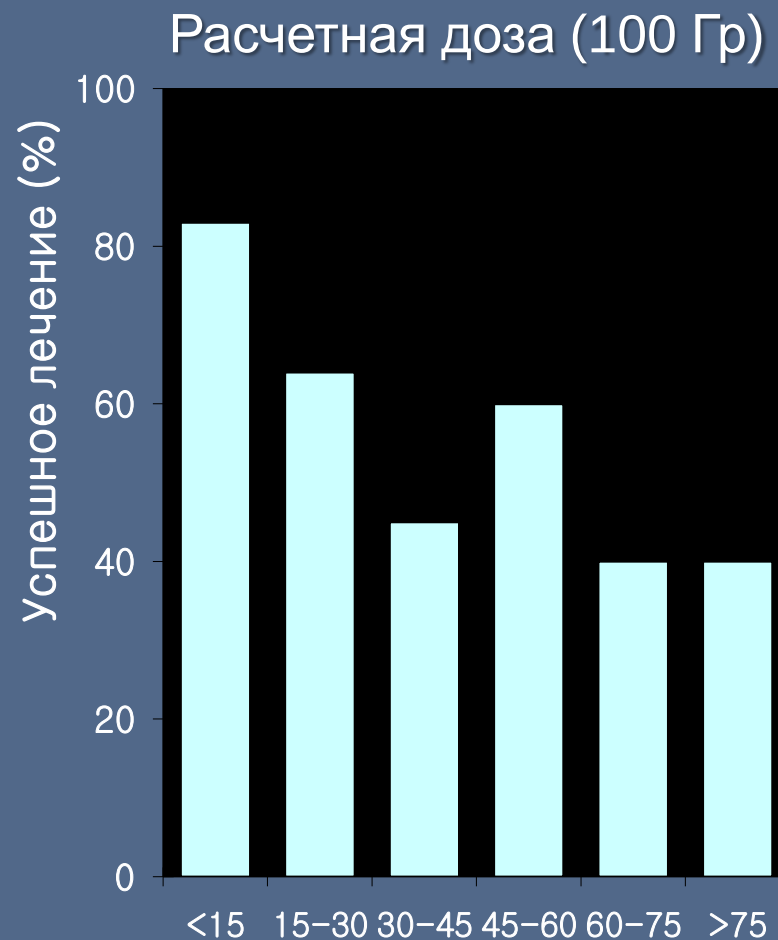
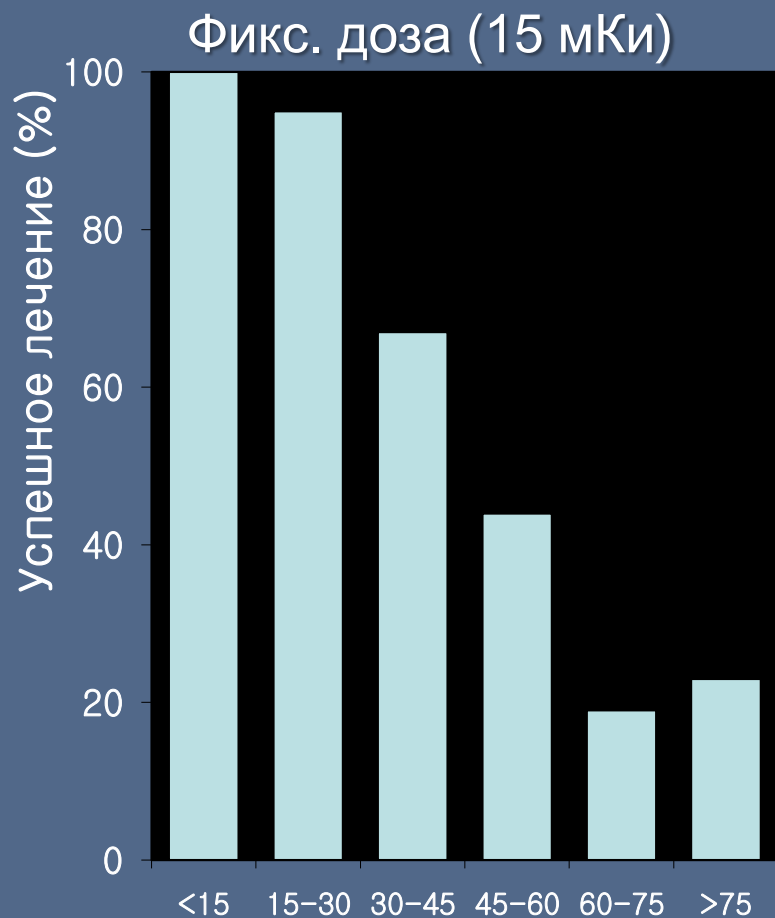
Цели РИТ у пациентов с болезнью Грейвса

- Высокая доза: достижение гипотиреоза
 - 120 ~ 160 мкКи/г
 - излечение в 90 % случаев
- Низкая доза: достижение эутиреоза
 - высокая частота рецидивов (до 70 %)
 - у многих пациентов развивается субклинический тиреотоксикоз
 - переход эутиреоза в гипо - 2-3 % в год
 - рост тиреоидного остатка - рецидив

Схема расчета дозы радиоактивного йода

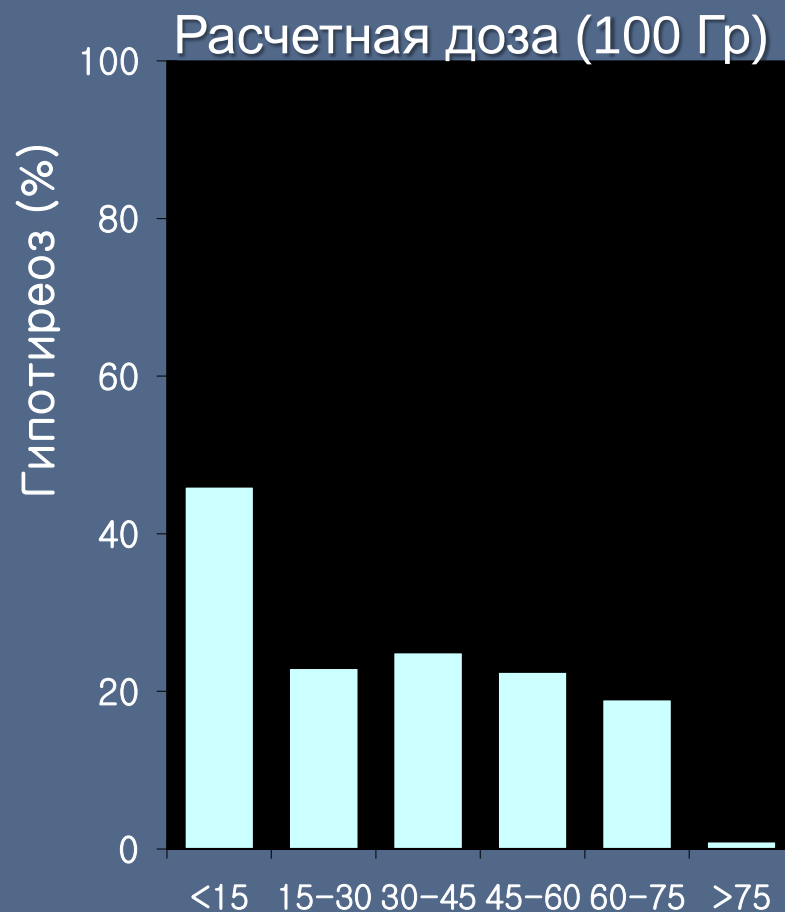
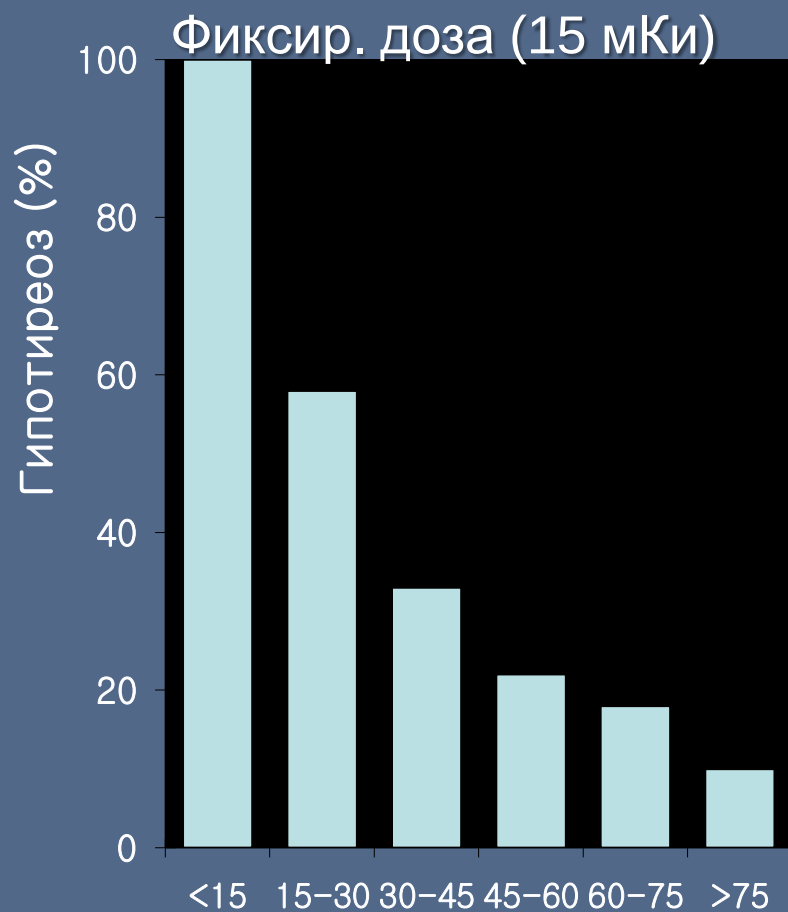
- Фиксированная доза: 5, 10, 15 мКи
- Расчетная доза
 - базируется на объеме ЩЖ и захвате I131
 - (объем ЩЖ(г) X 80~160 мкКи/г) / захват
например 30 (г) X 160 (мкКи) / 0.6 = 8.0 мКи
- Полуколичественная фиксированная доза
 - 5 мКи для небольших желез (< 30 г)
 - 10 “ средних желез (30 ~ 60 г)
 - 15 “ больших желез (> 60 г)

Эффективность фиксированных и расчетных доз (достижение эутиреоза)



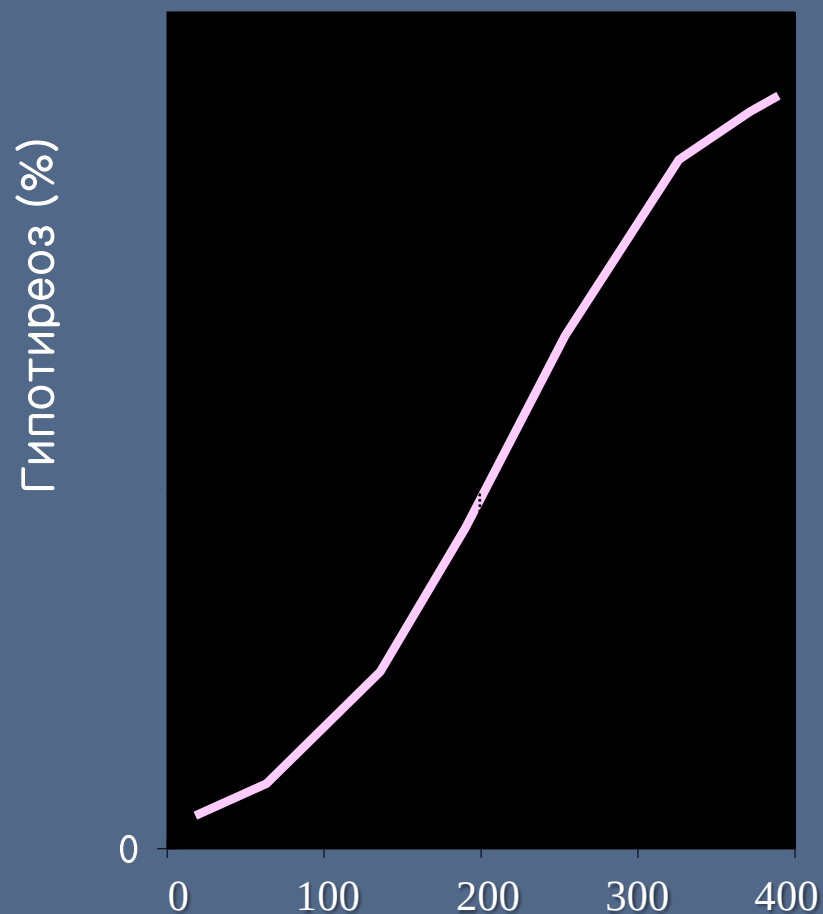
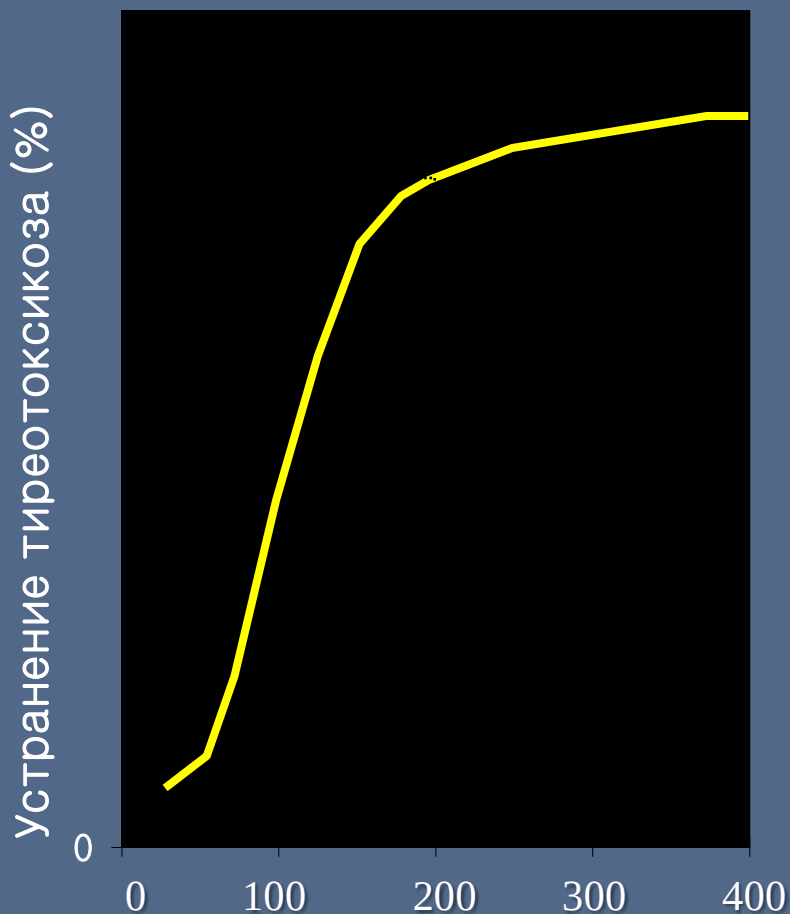
Объем ЩЖ (мл)

Эффективность фиксированных и расчетных доз (достижение гипотиреоза)



Объем ЩЖ (мл)

Взаимосвязь между дозой, поглощенной ЩЖ, и результатом лечения



Поглощенная железой доза (Гр)

Использование фиксированных доз йода-131
является предпочтительным при терапии
болезни Грейвса

Высокие дозы I131 предпочтительны

- при проведении повторной терапии радиоактивным йодом
- у пациентов с высоким риском лечения при желании избежать повторной терапии (например, при наличии патологии сердца)
- предшествующее лечение тиреостатиками

В каких случаях можно проводить лечение
в амбулаторных условиях?

Требования безопасности при выписке

Доза, требующая
госпитализации
(мКи)

Германия	2
Швейцария, Австрия	5
Нидерланды	5 (10)
Польша, Финляндия, Греция	15
Бельгия	20 (15)
Франция, Великобритания	20
Италия, США	30

Какой тиреостатик предпочтительнее,
когда следует отменять
тиреостатическую терапию?

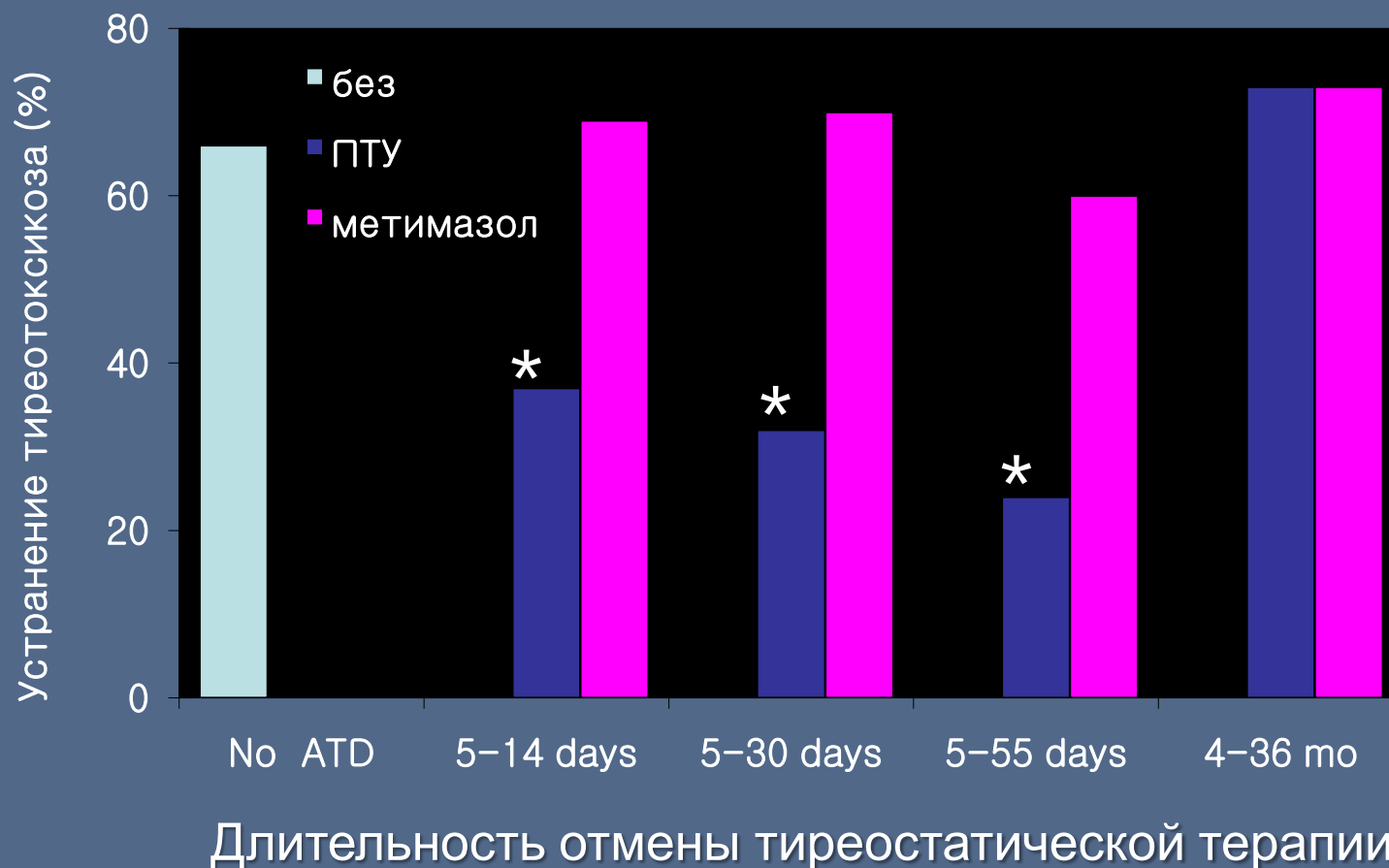
Эффективность РЙТ после терапии пропицилом

- Tuttle et al. (Thyroid, 1995. – V. 5. – P. 243)
 - критерий успеха: эутиреоз через 1 год после РЙТ
 - отмена ПТУ за 4 дня до РЙТ
 - лечение ПТУ после РЙТ не проводилось

	ПТУ (38 пациентов)	РЙТ (48 пациентов)
Пол (Ж / М)	33 / 5	41 / 7
Возраст (годы)	43 ± 3	46 ± 2
Объем железы	42 ± 3	36 ± 4
Доза РЙТ (мкКи/г)	270 ± 30	230 ± 20
Рецидив	34 %	4 %

Сравнение результатов РИТ после терапии метимазолом и пропилтиоурацилом

- Raed et al. (J Clin Endocrinol Metab. 1998. – V. 83. P. 685)
- оценка результата через 6-8 месяцев после РИТ



Отмена пропицила должна проводиться на более раннем сроке перед проведением РИТ

При подготовке к РИТ предпочтительным является использование метимазола

Какие осложнения РИТ следует
принимать во внимание?

Вероятность возникновения злокачественных опухолей после РИТ по поводу гипертиреоза

10 522 пациентов, Швеция, 1991 г., наблюдение более 10 лет

Тип опухоли	SIR	95% C.I.	Тип опухоли	SIR	95% C.I.
Полость рта, горт.	1.23	0.66-2.10	Моч. пузырь	1.13	0.75-1.63
Слюн. железы	1.15	0.14-4.13	Мозг	1.63	1.10-2.32
Желудок	1.33	1.01-1.71	ЩЖ	1.32	0.61-2.50
Печень	1.19	0.62-2.08	ОЩЖ	1.60	0.90-2.63
Поджел. железа	1.17	0.82-1.62	Лимфомы	0.53	0.27-0.95
Кишечник	1.17	0.97-1.39	Б-нь Ходжкина	1.21	0.33-3.09
Легкие	1.17	0.87-1.54	Неходж. лимф.	0.40	0.16-0.82
Мол. железа	1.03	0.86-1.22	Мн. миелома	0.93	0.45-1.71
Пол. органы (Ж)	1.08	0.87-1.33	Лейкемия	1.07	0.65-1.64
Пол. органы (М)	1.02	0.75-1.36			
Почки	1.51	1.06-2.08	Все типы рака	1.10	1.02-1.17
SIR для РИТ по поводу узлового токс зоба: <u>1.12 (1.04-1.21)</u>					
SIR для РИТ по поводу б-ни Грейвса : <u>0.99 (0.91-1.05)</u>					

Смертность и РЙТ

- Franklyn, 1998:
 - 7209 пациентов с тиреотоксикозом
 - 15 лет наблюдения
 - смертность после РЙТ на 13% выше чем в среднем в популяции (с учетом пола и возраста)
 - увеличивается частота смертей вследствие сердечно-сосудистых заболеваний, но не смертность от рака
- Механизм не известен
- Четкая зависимость от дозы

Смертность и РИТ

TABLE 2. OBSERVED AND EXPECTED NUMBERS OF DEATHS AND STANDARDIZED MORTALITY RATIOS FOR CAUSES OF DEATH FOR WHICH THE RISK WAS ALTERED.*

CAUSE OF DEATH	ICD-9 CODES	NO. OF DEATHS		SMR (95% CI)	P VALUE
		OBSERVED	EXPECTED		
Endocrine and metabolic disease	240–279	159	51	3.1 (2.6–3.6)	<0.001
Disease of the circulatory system	390–459	1955	1577	1.2 (1.2–1.3)	<0.001
All cardiovascular diseases		1258	1018	1.2 (1.2–1.3)	<0.001
Rheumatic heart disease		67	21	3.2 (2.5–4.2)	<0.001
Hypertensive disease		59	28	2.1 (1.6–2.7)	<0.001
Ischemic heart disease		867	812	1.1 (1.0–1.1)	0.03
Diseases of pulmonary circulation and other heart disease		265	157	1.8 (1.5–1.9)	<0.001
Cerebrovascular disease		605	446	1.4 (1.2–1.5)	<0.001
Other diseases of the circulatory system		92	112	0.8 (0.7–1.0)	0.03
Injuries and poisoning	800–999	100	61	1.6 (1.3–2.0)	<0.001
Fractures		50	26	1.9 (1.4–2.6)	<0.001
All causes		3611	3186	1.1 (1.1–1.2)	<0.001

*ICD-9 denotes the ninth revision of the *International Classification of Diseases*,¹⁶ SMR standardized mortality ratio, and CI confidence interval.

Данных о повышении смертности от рака нет.
РИТ проводится чаще пациентам с тяжелой
сердечно-сосудистой патологией

В каких случаях при болезни Грейвса показано оперативное лечение?

Показания к хирургическому лечению

- Отказ от проведения терапии радиоактивным йодом
- Невозможность проведения терапии по социальным причинам
- Наличие противопоказаний к проведению РЙТ (например, беременность)
- Наличие компрессионных симптомов
- Наличие косметического дефекта
- Наличие узлов в ЩЖ, подозрительных в отношении их злокачественного строения

В большинстве случаев при объеме ЩЖ менее 50 мл показана РЙТ

Осложнения хирургического лечения

- Риск повреждения возвратного нерва – от 0,3% до 1-2 %
(в неспециализированных центра – до 10-15%)
- Риск повреждения наружной ветви верхнего гортанного нерва – до 2-3%
- Риск постоянного гипопаратиреоза – 1-2%
- Риск кровотечения – до 0.5 - 1%
- Риск инфицирования – до 0.5 - 1%

Какой объем операции при болезни Грейвса
Вы предпочитаете?

Объем оперативного лечения

- Субтотальная резекция щитовидной железы (гемитиреоидэктомия + субтотальная резекция другой доли) – операция по Е.С. Драчинской, Dunhill procedure
- Субтотальная резекция обеих долей ЩЖ по О.В. Николаеву
- Субтотальная резекция обеих долей ЩЖ с оставлением ткани у верхнего полюса
- Тиреоидэктомия

В большинстве случаев при объеме ЩЖ менее 50 мл показана РЙТ

Тиреоидэктомия или субтотальная резекция?

- Одинаковая частота возникновения пареза возвратного нерва (0.7% - 0.9%)
- Одинаковая частота возникновения транзиторной гипокальциемии (9.6% - 7.4%)
- Одинаковая частота возникновения постоянного гипопаратиреоза (0.9% - 1.0%)
- После тиреоидэктомии рецидивы тиреотоксикоза не встречаются
- Частота возникновения рецидивов после субтотальной резекции – 7.9%
Palit et al., 2000. J. Surg Res
Witte et al., 2000. WJ Surg
- При субтотальной резекции невозможно точно определить оптимальный объем оставляемой ткани ЩЖ – у 70% пациентов развивается гипотиреоз
Michie, 1975. Br J Surg
- Папиллярные микрокарциномы ЩЖ встречаются у 8% пациентов с болезнью Грейвса
Stalberg, 2008. WJ Surg

Surgical Treatment of Graves' Disease: Evidence-Based approach

Stålberg P., et al. World J Surg., 2008, №3.

- Тотальная тиреоидэктомия сопровождается таким же уровнем осложнений, как и субтотальная. Однако после проведения тиреоидэктомии рецидивирование тиреотоксикоза практически не встречается.
- Хирургическое лечение показано при наличии офтальмопатии, при этом тиреоидэктомия может иметь преимущества у пациентов данной группы по сравнению с субтотальной резекцией

Тотальная тиреоидэктомия имеет ряд преимуществ перед субтотальной резекцией, однако во всех случаях объем оперативного вмешательства должен определяться совместно с пациентом

Используете ли Вы раствор Люголя для
подготовки пациента к операции?

Подходы к назначению раствора Люголя

- 10 дней до операции, 30 капель 3 раза в сутки
- 10 дней до операции, 5 капель 3 раза в сутки
- Не назначать

Дозировка 30 капель 3 раза в сутки в литературе не описана

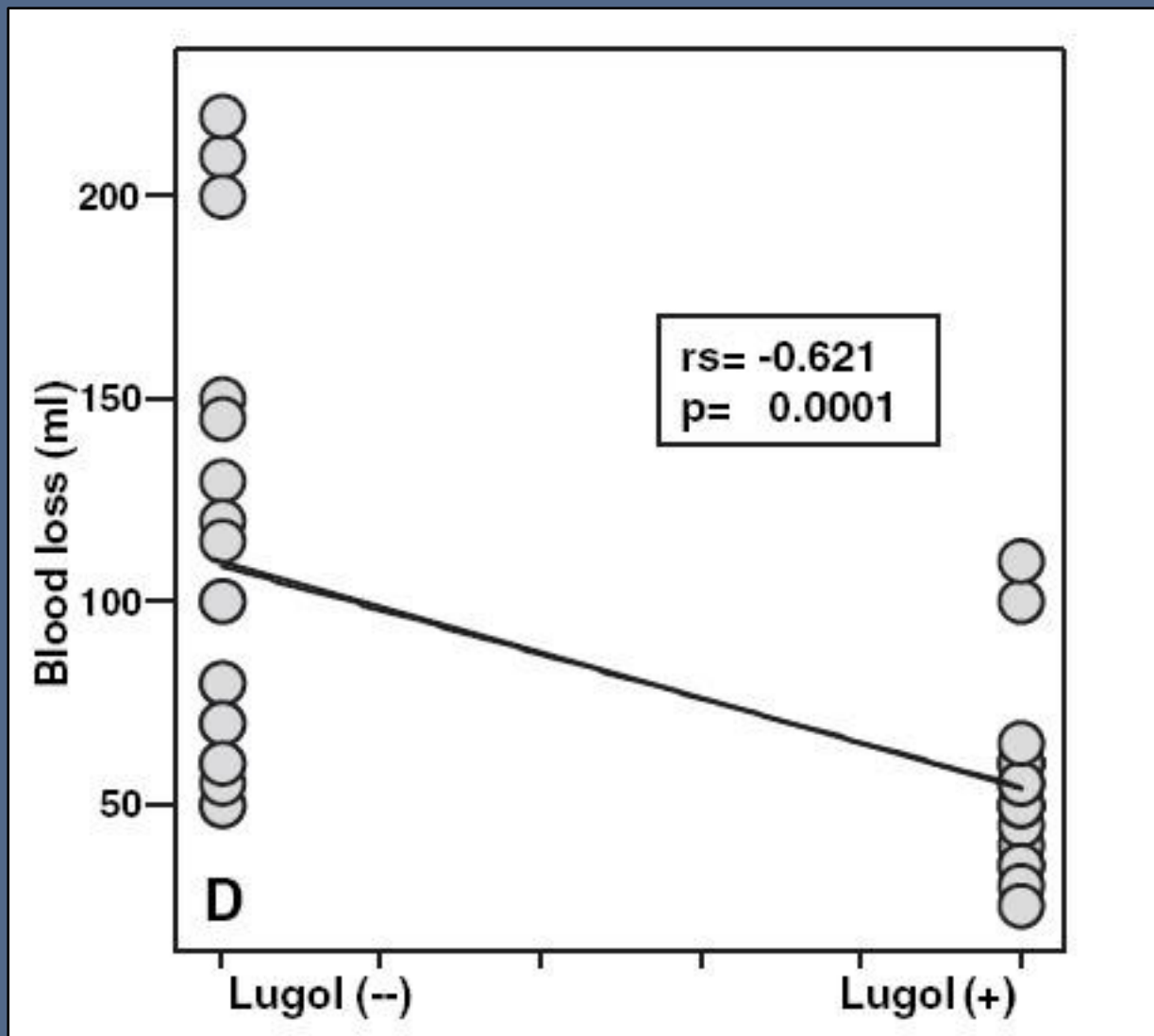
Effect of Lugol Solution on Thyroid Gland Blood Flow and Microvessel Density in the Patients with Graves' Disease

Yeşim Erbil, Yasemin Ozluk, Murat Giriş, Artur Salmashoglu, Halim Issever, Umut Barbaros, Yersu Kapran, Selçuk Özarmağan, and Serdar Tezelman

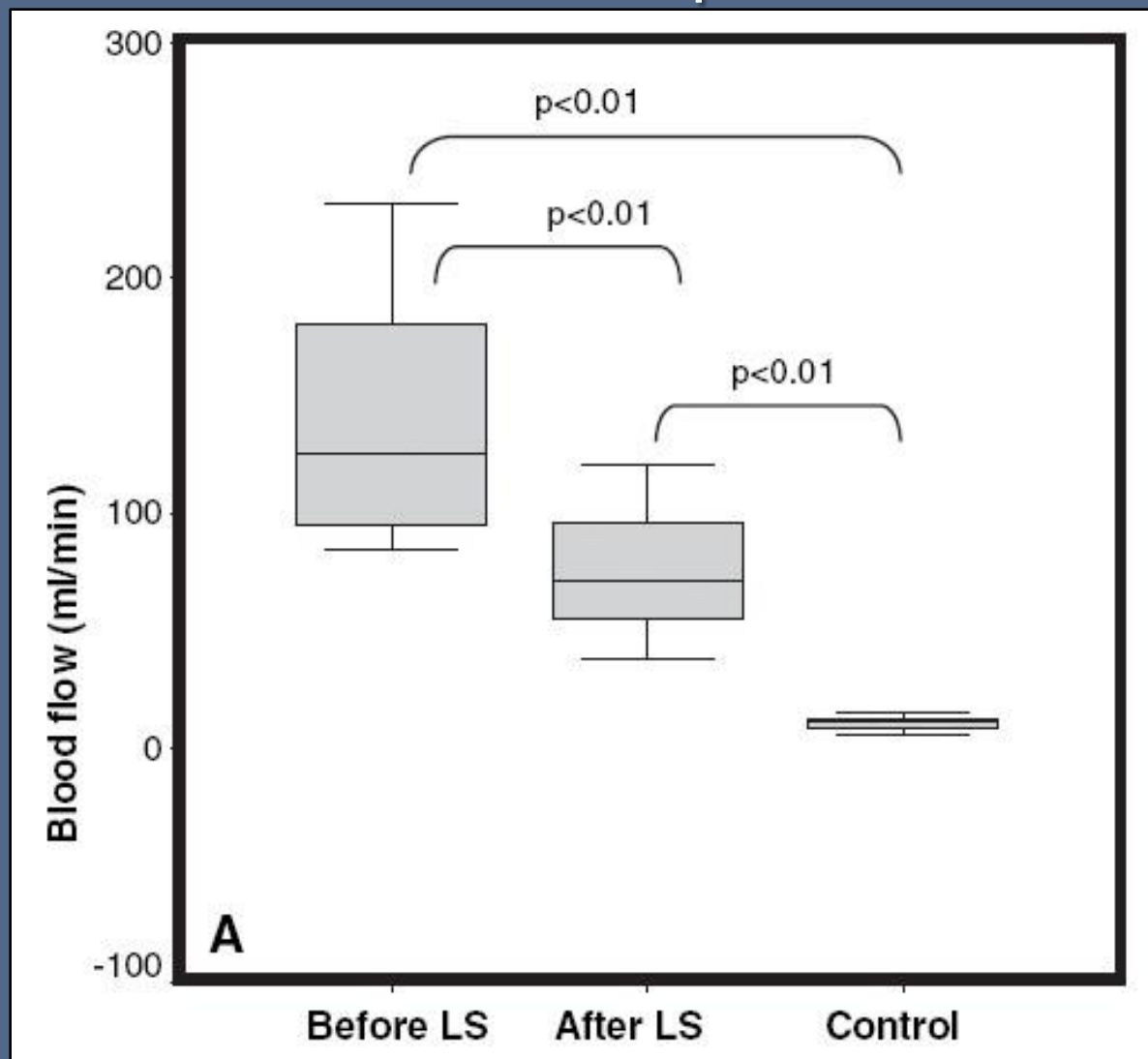
36 пациентам после рандомизации назначался или не назначался р-р Люголя за 10 дней до операции

Измерялся кровоток с помощью доплерографии, выраженность сосудистого русла с помощью иммуногистохимических методик, изучалась кровопотеря во время операции

Влияние приема р-ра Люголя на кровопотерю во время операции



Влияние приема р-ра Люголя на кровоток в ткани ЩЖ



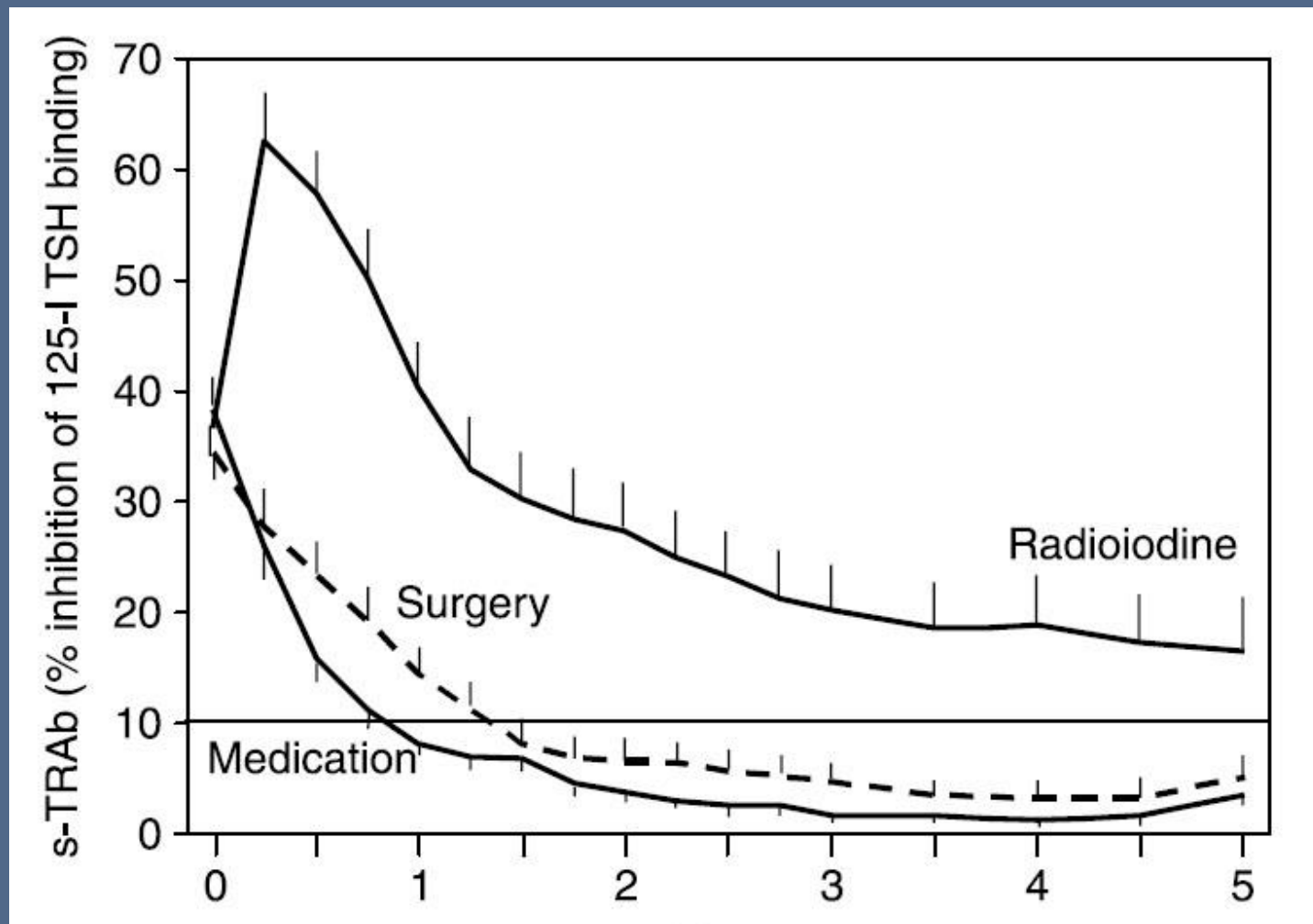
Использование раствора Люголя привело к уменьшению степени интраоперационной кровопотери в 9,33 раза

Однако

- Есть клиники, десятилетиями не использующие раствор Люголя
- Результаты исследования в СЗОМЦ Росздрава пока не подтверждают наличие эффекта от приема раствора Люголя
- Используемые дозировки должны быть разумными

Какой вариант лечения следует предпочесть женщине, планирующей беременность?

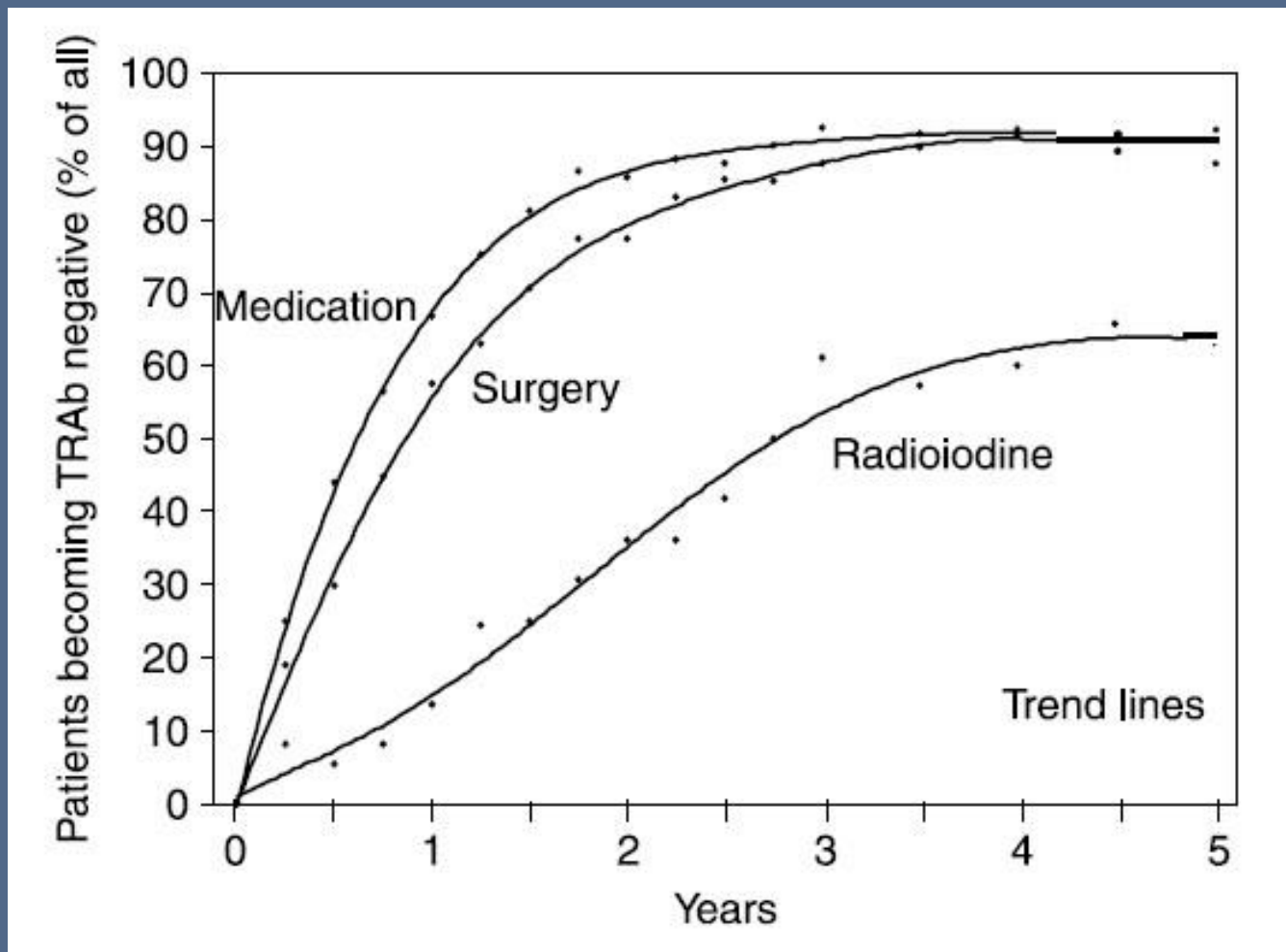
Влияние метода лечения на динамику уровня АТ к рТТГ в крови



Laurberg P. et al.

European Journal of Endocrinology (2008) 158 69–75.

Вероятность исчезновения АТ к рТТГ в крови – зависимость от типа лечения



Laurberg P. et al.

European Journal of Endocrinology (2008) 158 69–75.

Пациенткам, планирующим
беременность, следует предпочесть
хирургическое лечение

Когда можно планировать беременность
после РИТ?

РЙТ и беременность

- Беременность нельзя планировать ранее 6 месяцев после лечения (необходимо быть уверенным в отсутствии рецидива тиреотоксикоза)
- Оптимальный срок планирования беременности – 1,5-2 года после РЙТ
- При возникновении беременности на сроке 0-6 месяцев после РЙТ – сохранить беременность (риск возникновения генетического дефекта – 0,005%, т.е. не выше обычного риска спонтанных мутаций)

Неонатальная болезнь Грейвса

- Риск повышен при наличии высоких титров АТ к рТТГ матери
- Гипертиреоз плода развивается в течение второй половины беременности
- Симптомы проявляются сразу после рождения или с задержкой до 10 дней
- Длительность заболевания зависит от титра АТ к рТТГ матери
- Продолжительность заболевания от 6 недель до 3 месяцев, однако иногда может длиться до 1 года

Симптомы неонатальной болезни Грейвса

- Зоб
- Экзофтальмия
- Тахикардия, аритмия
- Потеря веса
- Гипертензия
- Возбудимость, тремор
- Гепатоспленомегалия
- Тромбоцитопения

Лечение неонатальной болезни Грейвса

- Пропилтиоурацил 5-10 мг/кг в сутки
- Пропранолол 1-2 мг/кг в сутки